SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cisordinol Depot 200 mg/ml injectievloeistof
Cisordinol Depot 500 mg/ml injectievloeistof

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cisordinol Depot 200 mg/ml injectievloeistof: 1 ml bevat 200 mg zuclopentixoldecanoaat.
Cisordinol Depot 500 mg/ml injectievloeistof: 1 ml bevat 500 mg zuclopentixoldecanoaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Injectievloeistof.
Dunvloeibare, heldere, gele olie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Onderhoudsbehandeling van chronische of recidiverende psychosen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen
Dosering en interval tussen injecties moeten individueel worden aangepast afhankelijk van het klinisch beeld van de patient. Dit is om een maximale onderdrukking van de psychotische symptomen te bereiken met een minimum aan bijwerkingen.

Zuclopentixoldecanoaat 200 mg/ml
Bij een onderhoudsbehandeling is het doseringsgebied normaliter 200-400 mg (1-2 ml) elke tweede tot vierde week.

Enkele patiënten kunnen hogere doseringen of kortere intervallen nodig hebben. Injectievolumes boven de 2 ml moeten verdeeld worden over 2 injectieplaatsen.
Als volumes groter dan 2-3 ml van de 200 mg/ml injectievloeistof nodig zijn, dan moet de voorkeur worden gegeven aan de meer geconcentreerde oplossing (zuclopentixoldecanoaat 500 mg/ml).

Zuclopentixoldecanoaat 500 mg/ml
250-750 mg (0,5-1,5 ml) elke één tot vier weken.

Wanneer de medicatie veranderd wordt van oraal zuclopentixol of zuclopentixolacetaat i.m. naar onderhoudsbehandeling met zuclopentixoldecanoaat, moeten de volgende richtlijnen worden gevolgd:

1. Veranderen van oraal zuclopentixol naar zuclopentixoldecanoaat
x mg p.o. dagelijks komt overeen met 8x decanoaat elke 2 weken.
x mg p.o. dagelijks komt overeen met 16x decanoaat elke 4 weken.

Oraal zuclopentixol moet gedurende de eerste week na de eerste injectie worden gecontinueerd, maar in afnemende dosering.

2. Veranderen van zuclopentixolacetaat naar zuclopentixoldecanoaat
Tegelijk met de (laatste) injectie van zuclopentixolacetaat (100 mg) moet 200-400 mg (1-2 ml) zuclopentixoldecanoaat 200 mg/ml intramusculair worden gegeven en elke tweede week herhaald worden. Hogere doseringen of kortere intervallen kunnen nodig zijn.

Cisordinol-Acutard en Cisordinol Depot kunnen worden gemengd in een spuit en als één injectie (co-injectie) worden gegeven.
Patiënten die worden overgezet vanuit andere depotpreparaten moeten een dosis krijgen in de verhouding van 200 mg zuclopentixoldecanoaat overeenkomend met 25 mg flufenazinedecanoaat, met 40 mg cis(Z)-flupentixoldecanoaat of met 50 mg haloperidoldecanoaat.

De volgende dosering van Cisordinol Depot en het interval tussen injecties moeten worden aangepast aan het klinisch beeld van de patiënt.

Ouderen
Oudere patiënten dienen met een dosering te worden behandeld in het onderste deel van het doseringsgebied.

Pediatrische patiënten
Wegens het ontbreken van klinische gegevens, wordt het gebruik van Cisordinol Depot bij kinderen niet geadviseerd.

Verminderde nierfunctie
Cisordinol Depot kan in normale doseringen gegeven worden aan patiënten met een verminderde nierfunctie.

Verminderde lever functie
Dosering dient voorzichtig te gebeuren en een bepaling van de plasmaconcentratie wordt geadviseerd indien mogelijk.

Wijze van toediening
Cisordinol Depot wordt per intramusculaire injectie toegediend in het bovenste buiten kwadrant van het gluteale gebied. Injectievolumes boven de 2 ml moeten worden verdeeld over 2 injectieplaatsen. De lokale verdraagbaarheid is goed.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Circulatoire collaps, verlaagd bewustzijnsniveau ten gevolge van willekeurig welke oorzaak (bijvoorbeeld intoxicatie met alcohol, barbituraten of opiaten) en coma.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij andere antipsychotica, dient men bedacht te zijn op het optreden van het zogenaamde maligne neurolepticasyndroom, waarin centraal staan: hyperthermie, extreme spierrigiditeit, bewustzijnsveranderingen en een autonome instabiliteit. Het risico is mogelijk groter met meer potente antipsychotica. Patiënten met organisch hersensyndroom, mentale retardatie, en opiaat- of alcoholverslaving zijn oververtegenwoordigd bij de fatale gevallen.

Behandeling: Stoppen van antipsychoticum. Symptomatische behandeling en gebruik van algemene ondersteunende maatregelen. Dantroleen en bromocriptine kunnen nuttig zijn.
Symptomen kunnen langer dan een week aanhouden na het stoppen van het orale antipsychoticum, en nog langer indien geassocieerd met de depot vorm van het geneesmiddel.

Cisordinol dient net als andere antipsychotica voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met organisch hersensyndroom, convulsies of een gevorderde leverfunctiestoornis.

Zoals beschreven voor andere psychotrope middelen kan Cisordinol de reactie op insuline en glucose beïnvloeden, waardoor aanpassing van de antidiabetes therapie nodig kan zijn.

Patiënten die voor een langere periode behandeld worden, zeker met een hoge dosering, dienen zorgvuldig te worden gevolgd en periodieke geëvalueerd om te zien of de onderhoudsdosering kan worden verlaagd.

Cisordinol kan, net als andere geneesmiddelen die behoren tot de klasse van antipsychotica, een QT-interval verlenging veroorzaken. Een aanhoudend verlengd QT-interval kan het risico op ernstige aritmieën vergroten. Derhalve dient Cisordinol met voorzichtigheid te worden gebruikt in individuen bevattelijk voor cardiovasculaire aandoeningen (met hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, of een genetische predispositie) of met een geschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen, bijvoorbeeld QT-interval verlenging, significante bradycardie, (<50 hartslagen per minuut), recent acuut myocardinfarct, ongecompenseerd hartfalen of hartritmestoornis. Gelijktijdig gebruik van andere antipsychotica moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Door de anti-α_1-adrenerge werking bestaat het risico van orthostatische hypotensie.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met parkinsonisme (antipsychotica kunnen de symptomen verergeren) en bij patiënten met epilepsie (antipsychotica kunnen de prikkeldrempel verlagen).

Bij langdurige behandeling met antipsychotica (vooral met hoge doses) kan tardieve dyskinesie voorkomen. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren na het staken van de behandeling of zelfs nog ontstaan. Het risico van irreversibiliteit is groter bij oudere patiënten en bij patiënten met een organische hersenbeschadiging.
Het verdient aanbeveling de patiënten vanaf 3-6 maanden na de start van de therapie periodiek hierop te controleren en tevens de patiënten van te voren over dit risico te informeren.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met mictiestoornissen en prostaathypertrofie; Cisordinol kan leiden tot een verhoogde oogboldruk. Langdurige behandeling met fenothiazinen en met hieraan structureel verwante antipsychotica in hoge doses kan leiden tot pigmentaties. Hoewel dit voor Cisordinol niet expliciet is aangetoond, verdient een periodiek oogheelkundig onderzoek aanbeveling.

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld. Aangezien patiënten onder behandeling met antipsychotica zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, dienen alle mogelijke risicofactoren hiervoor voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Cisordinol Depot onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose zijn gemeld bij antipsychotica, waaronder zuclopentixoldecanoaat.
Voorzichtigheid is geboden bij zuclopentixoldecanoaat in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een myelosuppressief potentieel hebben, omdat het niet snel uit het lichaam kan worden verwijderd bij omstandigheden waarin dat nodig kan zijn.

<u>Ouderen</u>

Cerebrovasculair
Een ongeveer 3 maal verhoogde kans op cerebrovasculaire bijwerkingen zijn gezien in placebo-gecontroleerde klinische studies in de dementiepopulatie voor sommige atypische antipsychotica. Het mechanisme achter dit verhoogde risico is onbekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten voor andere antipsychotica of andere patiëntenpopulaties. Cisordinol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

Toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie
Uit gegevens uit twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico; de oorzaak van dit toegenomen risico is niet bekend.

Cisordinol Depot is niet goedgekeurd voor de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen
Antipsychotica versterken de dempende werking van o.a. alcohol, opioïden, antihistaminica, barbituraten en benzodiazepinen. Alcoholgebruik moet dus worden ontraden. Van de interactie met opioïden en met benzodiazepinen kan eventueel therapeutisch gebruik worden gemaakt.

Bij gelijktijdig gebruik van stoffen met een anticholinerge werking kunnen de symptomen van tardieve dyskinesie verergeren. Bovendien worden de anticholinerge bijwerkingen versterkt. Het gelijktijdig gebruik van andere antipsychotica verhoogt het risico van het ontstaan van tardieve dyskinesie.

Verwacht kan worden dat antipsychotica de werking van dopamine-agonisten en levodopa blokkeren.

Gelijktijdig gebruik van antipsychotica en lithium vergroot het risico op neurotoxiciteit.

Gelijktijdig gebruik van metoclopramine en piperazine vergroot het risico op extrapiramidale stoornissen.

Tricyclische antidepressiva en neuroleptica remmen elkaars metabolisme.

Gezien zuclopentixol gedeeltelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, kan het gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die dit enzym remmen leiden tot een verminderde klaring van zuclopentixol.

Een verlenging van het QT-interval gerelateerd aan het gebruik van antipsychotica kan verergeren door co-administratie van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval significant verlengen. Co-administratie van dergelijke geneesmiddelen dient te worden voorkomen. Relevante geneesmiddelklassen zijn:

- klasse Ia en klasse III anti-aritmica (bijvoorbeeld kinidine, amiodaron, sotalol en dofetilide)
- sommige antipsychotica (bijvoorbeeld thioridazine)
- sommige macroliden (bijvoorbeeld erytromycine)
- sommige antihistaminica (bijvoorbeeld terfenadine en astemizol)
- sommige chinolonen (bijvoorbeeld gatifloxacine en moxifloxacine)

Bovenstaande lijst is niet volledig en het gebruik van andere afzonderlijke geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze het QT-interval significant verlengen (bijvoorbeeld cisapride en lithium), dient te worden vermeden.

Cisordinol dient voorzichtig gebruikt te worden in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een verstoring in de elektrolytenhuishouding kunnen veroorzaken, zoals thiazidediuretica (hypokaliëmie), en geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van Cisordinol kunnen verhogen omdat ze het risico op QT-interval verlenging en maligne aritmieën kunnen vergroten (zie rubriek 4.4).

De anti-α_1-adrenerge werking kan een versterking geven van het bloeddrukverlagende effect van fenoxybenzamine, labetalol en andere α-blokkerende sympathicolytica, alsmede van methyldopa, reserpine, en andere centraalwerkende antihypertensiva.

Daarentegen wordt het bloeddrukverlagende effect van guanethidine en gelijksoortig werkende geneesmiddelen geblokkeerd.

Antacida verminderen de orale opname van de antipsychotica.
Middelen die verhoging van de leverenzymactiviteit induceren (barbituraten, fenytoïne en carbamazepine) versnellen de afbraak van antipsychotica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Over het gebruik van zuclopentixol tijdens de zwangerschap zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder zuclopentixol), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Zuclopentixol dient niet te worden gebruikt gedurende de zwangerschap, tenzij het strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding
Zuclopentixol wordt in zeer geringe mate uitgescheiden in de moedermelk. De relatieve kinddosis bedraagt rond 1,0 %. Effecten van het gebruik van therapeutische doses van zuclopentixol op de zuigeling zijn niet uit te sluiten.

Bij een besluit over het handhaven/stoppen van borstvoeding tijdens gebruik van zuclopentixol, dienen de voordelen van borstvoeding afgewogen te worden tegen de mogelijke risico’s voor het kind.

Vruchtbaarheid
Bij de mens zijn bijwerkingen gemeld zoals hyperprolactinemie, galactorroe, amenorroe, erectiele disfunctie en falende zaadlozing (zie rubriek 4.8). Deze bijwerkingen kunnen een negatieve invloed hebben op het seksueel functioneren en de vruchtbaarheid bij vrouwen en mannen. De effecten zijn reversibel na staken van de medicatie.

In dierstudies is een effect op fertiliteit gezien (zie rubriek 5.3).

Indien klinisch significante hyperprolactinemie, galactorroe, amenorroe of seksuele disfuncties optreden, dient een verlaging van de dosering (indien mogelijk) of het staken van de medicatie te worden overwogen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Cisordinol is een sedatief geneesmiddel. Bij patiënten die een psychoactief geneesmiddel krijgen voorgeschreven kan een mate van verstoring van de algemene aandacht en concentratie worden verwacht. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het potentiële risico dat hun rijvaardigheid en vermogen machines te gebruiken wordt beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn grotendeels dosisafhankelijk. De frequentie en ernst zijn het hoogst in de vroege fase van de behandeling en nemen af tijdens het vervolg van de behandeling.

Bewegingsstoornissen kunnen voorkomen, voornamelijk tijdens de vroege fase van behandeling. In de meeste gevallen kunnen deze bijwerkingen onder controle worden gebracht door een verlaging van de

dosis en/of met antiparkinson middelen. Routinematig profylactisch gebruik van antiparkinson middelen wordt afgeraden. Bij aanhoudende akathisie kan een benzodiazepine of propranolol nuttig zijn.
Tardieve dyskinesie kan incidenteel voorkomen bij patiënten die langdurig met Cisordinol worden behandeld. Antiparkinson middelen verlichten deze symptomen niet en kunnen ze verergeren. Een verlaging van de dosis of, indien mogelijk, het stoppen van de therapie wordt aanbevolen.

In de tabel hieronder wordt de volgende conventie gebruikt:
MedDRA Orgaan systeem / gewenste term
Zeer vaak (≥ 1/10); Vaak (≥ 1/100, <1/10); Soms (≥ 1/1,000, <1/100); Zelden (≥1/10,000, <1/1,000); Zeer zelden (<1/10,000); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De volgende frequenties zijn gerapporteerd in klinische onderzoekingen (N=777):

Orgaan systeem	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, agranulocytose
	Niet bekend	Aplastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid, anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Zelden	Hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust, gestimuleerde eetlust, gewicht verhoogd
	Soms	Gewicht verlaagd
	Zelden	Hyperglykemie, glucosetolerantie aangetast, hyperlipidemie
Psychische stoornissen	Vaak	Angst, zenuwachtigheid, agitatie, depressie, apathie, insomnia, hallucinatie, abnormale dromen, verminderd libido
	Soms	Verhoogd libido, nachtmerrie, verwarde toestand
	Niet bekend	Dysforie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Akathisia, hyperkinesie, somnolentie, hypokinesie
	Vaak	Tremor, dystonie, hoofdpijn, amnesie, duizeligheid, hypertonie, stoornis van aandacht, paresthesie, loop abnormaal
	Soms	Convulsie, tardieve dyskinesie, spraakstoornis, dyskinesie, ataxie, syncope, hyperreflexie, hypotonie, migraine, parkinsonisme
	Zeer zelden	Neuroleptisch maligne syndroom (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen	Vaak	Accommodatieafwijking, gezichtsvermogen afwijkend
	Soms	Oculogyratie, mydriasis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Vertigo
	Soms	Hyperacusis, tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Tachycardie, hartkloppingen
	Zelden	Elektrocardiogram QT verlengd*
Bloedvataandoeningen	Soms	Opvlieger, hypotensie
	Zeer zelden	Veneuze trombo-embolie[$]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Neusverstopping, dyspnoea
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond
	Vaak	Speekselhypersecretie, constipatie, braken, diarree, dyspepsie
	Soms	Abdominale pijn, nausea, flatulentie, maagzweer
Lever- en galaandoeningen	Soms	Leverfunctietests abnormaal
	Zeer zelden	Cholestatische hepatitis, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Hyperhidrose, pruritus.
	Soms	Rash, fotosensitiviteitsreactie, pigmentatiestoornis, seborrhoea, dermatitis, purpura
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie
	Soms	Spierrigiditeit, trismus, torticollis

Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urinelozingsaandoening, urineretentie, polyurie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Niet bekend	Neonataal onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Menstruatiestoornis
	Soms	Falende zaadlozing, erectiele disfunctie, vulvovaginale droogheid, orgasmestoornis bij de vrouw
	Zelden	Gynaecomastie, galactorroe, amenorroe, priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pijn, asthenia, malaise, vermoeidheid
	Soms	Dorst, hypothermie, pyrexie, reactie injectieplaats

*Net als voor andere geneesmiddelen die behoren tot de klasse van antipsychotica, is voor Cisordinol melding gemaakt van QT-interval verlenging, ventriculaire aritmieën - ventriculaire fibrillatie, ventriculaire tachycardie, Torsade de Pointes en plotselinge onverklaarde dood (zie rubriek 4.4
[$]Er zijn bij het gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld, waaronder gevallen van longembolie en diepe veneuze trombose. Frequentie niet bekend.

Ten gevolge van de anticholinerge werking kunnen de volgende verschijnselen optreden: visusstoornissen (cycloplegie), verhoogde oogboldruk. Ook kan een anticholinerg effect leiden tot centrale effecten, zoals opwinding en delirium; dit laatste komt vooral bij kinderen en bejaarden voor.

Antipsychotica veroorzaken als regel een dosisafhankelijke stijging van de prolactineconcentratie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen
De belangrijkste effecten na overdosering met zuclopentixol zijn depressie van het centraal zenuwstelsel, convulsies, extrapiramidale symptomen, tachycardie, aritmieën, hypotensie en ademhalingsdepressie. Verder kunnen onder andere lethargie, agitatie, ataxie, hyper- of hypothermie, maligne neurolepticum syndroom, miosis en speekselvloed optreden.

ECG veranderingen, QT-interval verlenging, Torsade de Pointes, hartstilstand en ventriculaire aritmieën zijn gemeld wanneer een overdosis was ingenomen samen met andere geneesmiddelen die het hart beïnvloeden.

Behandeling
Opnemen op een intensive care afdeling is noodzakelijk. Behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Behandeling met fysostigmine wordt afgeraden in verband met een mogelijk negatief effect op de ademhaling en circulatie.

Maatregelen ter ondersteuning van het respiratoire- en cardiovasculaire systeem dienen te worden ingesteld. In verband met een mogelijke verdere daling van de bloeddruk dient epinefrine (adrenaline) niet te worden gebruikt. Bloeddrukdaling behandelen door aanvulling van het circulerend volume met plasma of een plasmavervangingsmiddel. Bij onvoldoende effect kan o.a. dopamine worden toegediend.

Bij aritmieën is toediening van natriumbicarbonaat eerste keus. Cardioversie geniet de voorkeur boven anti-arrhythmica, zoals lidocaïne en fenytoïne. Het gebruik van anti-arrhytmica is controversieel. Kinidine en procaïnamide zijn gecontra-indiceerd, vanwege hun natriumkanaal blokkerende werking. Convulsies kunnen worden behandeld met diazepam, extrapiramidale symptomen met biperideen.

Van geforceerde diurese, hemodialyse of hemoperfusie is weinig effect te verwachten daar deze niet zinvol is bij het grote verdelingsvolume en de hoge eiwitbinding van zuclopentixol. Voorts zal de behandeling ondersteunend moeten zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipsychoticum – thioxantheen derivaat
ATC-code: N 05 AF 05

Werkingsmechanisme
Cisordinol (zuclopentixol) is een antipsychoticum uit de thioxantheenreeks met een dosisafhankelijk sederend effect.

Het antipsychotische effect van neuroleptica is gerelateerd aan hun vermogen de dopamine receptoren te blokkeren, echter mogelijk draagt ook de 5-HT (5-hydroxytriptamine) receptor blokkade bij. *In vitro* heeft zuclopentixol een hoge affiniteit voor zowel de dopamine D_1 en D_2 receptoren, de α_1–adrenoceptoren en de 5-HT_2 receptoren, maar geen affiniteit voor de cholinerge muscarine receptoren. Het heeft een zwakke affiniteit voor de histamine (H_1) receptor en geen blokkerend effect op de α_2-adrenoceptor.

In vivo domineert de affiniteit voor de D_2-bindingsplekken die voor de D_1-receptoren. Zuclopentixol heeft bewezen een potent neurolepticum te zijn in alle studies naar neuroleptische (dopamine receptor antagonist) activiteit. Een correlatie is gevonden tussen de *in vivo* test modellen, de affiniteit voor *in vitro* dopamine D_2-bindingsites en de gemiddelde dagelijkse orale antipsychotische dosis.

Remming van bewegingsactiviteit en verlenging van de alcohol- en barbituraat-geïnduceerde slaaptijd, duidt de sedatieve werking aan van zuclopentixol.

Zoals de meeste andere neuroleptica verhoogd Cisordinol de serum prolactineconcentratie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Naast een significante afname of een volledig herstel van de kernsymptomen van schizofrenie zoals hallucinaties, wanen en denkstoornissen, heeft Cisordinol ook een effect op bijbehorende symptomen zoals vijandelijkheid, wantrouwigheid, agitatie en agressiviteit.

Cisordinol induceert een tijdelijke dosisafhankelijke sedatie. Dit kan in de acute fase van de ziekte een nuttig bijeffect zijn. Tolerantie voor het sedatieve effect ontwikkelt zich snel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Door de verestering van zuclopentixol met decaanzuur wordt zuclopentixol omgezet in een meer lipofiele verbinding, zuclopentixoldecanoaat. Wanneer de ester opgelost is in olie en intramusculair wordt geïnjecteerd, diffundeert de ester nogal langzaam uit de olie naar de lichaamswaterfase, waar het snel wordt gehydrolyseerd en het actieve zuclopentixol vrijkomt.

Na een intramusculaire injectie wordt de maximale serumconcentratie bereikt gedurende een periode van 3-7 dagen. Met een geschatte halfwaardetijd van 3 weken (die de vrijgifte uit het depot weerspiegelt) zal een steady state toestand worden bereikt na ongeveer 3 maanden van herhaalde toediening.

Distributie
Het schijnbare verdelingsvolume $(V_d)_\beta$ bedraagt ongeveer 20 l/kg. Het percentage eiwitbinding is ongeveer 98-99%.

Biotransformatie

Het metabolisme in de lever verloopt via 3 hoofdroutes - sulfoxidatie, zijketen N dealkylering en glucuronidering. De metabolieten zijn in lagere concentratie aanwezig dan zuclopentixol en zijn farmacologisch inactief.

Eliminatie
De eliminatie halfwaardetijd ($T_{1/2}$) $_{\beta}$ is ongeveer 20 uur en de gemiddelde systemische klaring (Cl_s) is ongeveer 0,86 l/min.
De excretie vindt voornamelijk plaats door middel van uitscheiding via de faeces, maar ook in enige mate (ongeveer 10%) via de urine. Slechts 0,1% van de toegediende dosis wordt onveranderd met de urine uitgescheiden, wat betekend dat de belasting van de nieren verwaarloosbaar is.

Cisordinol wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Bij een evenwichtsconcentratie (steady-state) is de pre-inname melk concentratie/serum concentratie verhouding gemiddeld 0,29.

Lineariteit/non-lineariteit
De kinetiek is lineair. De gemiddelde steady state pre-injectie concentratie van zuclopentixol overeenkomend met een 200 mg dosis zuclopentixoldecanoaat is ongeveer 10 ng/ml (25 nmol/l).

Oudere patiënten
De famacokinetische parameters zijn grotendeels onafhankelijk van de leeftijd van de patiënt.

Verminderde nierfunctie
Op basis van de bovengenoemde eliminatie kenmerken is het aannemelijk dat een verminderde nierfunctie waarschijnlijk weinig invloed zal hebben op de plasmaconcentratie van het geneesmiddel.

Verminderde leverfunctie
Geen data beschikbaar.

Polymorfisme
Een *in vivo* onderzoek heeft aangetoond dat een deel van de stofwisseling afhankelijk is van polymorfisme in de sparteïne/debrisoquine oxidatie (CYP2D6).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie
Een minimale (concentratie gemeten direct voor toediening van een dosis) plasmaconcentratie van 2,8-12 ng/ml (7-30 nmol/l) wordt aanbevolen voor onderhoudsbehandeling van schizofrene patiënten met een mild-matig ziektebeeld.
Farmacokinetisch is een dosis van 200 mg/2 weken of 400 mg/4 weken zuclopentixoldecanoaat equivalent aan een dagelijkse orale dosis van 25 mg zuclopentixol.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute en chronische toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit duiden niet op een speciaal risico voor de mens.

In dierexperimenteel onderzoek naar de reproductietoxiciteit zijn er geen aanwijzingen voor teratogene effecten waargenomen. In een peri/postnatale studie bij ratten werd bij relatief hoge doseringen een stijging van doodgeborenen, verminderde overleving en een vertraagde ontwikkeling van de jongen waargenomen. De klinische betekenis van deze bevindingen is onduidelijk en het is mogelijk dat het effect op de jongen te wijten was aan verwaarlozing door de moederdieren die werden blootgesteld aan doses van zuclopentixol die maternale toxiciteit veroorzaken.

In fertiliteitstudies bij ratten werd een vertraging in de paring waargenomen. Na de paring werd er geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen. In een experiment waarbij zuclopentixol werd toegediend via de voeding, werd verstoord paargedrag en een verminderde conceptiegraad waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Triglyceriden, middelgrote ketenlengte.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheden

Zuclopentixoldecanoaat mag alleen gemengd worden met zuclopentixolacetaat wat ook is opgelost in triglyceriden met middelgrote ketenlengte (Ph. Eur.).

Zuclopentixoldecanoaat mag niet gemengd worden met depotformuleringen met sesamolie als basis omdat dit zou resulteren in bepaalde veranderingen van de farmacokinetische eigenschappen van de betrokken preparaten.

6.3 Houdbaarheid

Cisordinol Depot 200 mg/ml: 3 jaar
Cisordinol Depot 500 mg/ml: 4 jaar

Cisordinol Depot niet gebruiken na de op de verpakking vermelde datum.
Op de ampullen wordt de uiterste gebruiksdatum voorafgegaan door de aanduiding "Exp" (expiratie(datum)).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cisordinol Depot 200 mg/ml: kleurloze ampullen (Type I glas) van1,0 ml.
Verpakkingen van 1x1 ml, 10x1,0 ml.

Cisordinol Depot 500 mg/ml: kleurloze ampullen (Type I glas) van 1 ml.
Verpakkingen van 5x1 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lundbeck B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Tel. 020-6971901

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cisordinol Depot 200 mg/ml, injectievloeistof i.m.: in het register ingeschreven onder RVG 07288.
Cisordinol Depot 500 mg/ml, injectievloeistof i.m.: in het register ingeschreven onder RVG 13150.

9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

RVG 07288:
Datum van eerste verlening van de vergunning 3 mei 1976

RVG 13150:
Datum van eerste verlening van de vergunning 22 november 1988

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.4 en 6.5: 31 augustus 2019.